

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-522141

(P2003-522141A)

(43) 公表日 平成15年7月22日 (2003.7.22)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	特記事項 (参考)
A 6 1 K 47/30		A 6 1 K 47/30	4 C 0 7 6
9/52		9/52	
9/56		9/56	
47/12		47/12	
47/14		47/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 22 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-557544(P2001-557544)  
 (86) (22) 出願日 平成13年2月8日(2001.2.8)  
 (85) 翻訳文提出日 平成14年8月8日(2002.8.8)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US 01/04012  
 (87) 国際公開番号 WO 01/058433  
 (87) 国際公開日 平成13年8月16日(2001.8.16)  
 (31) 優先権主張番号 60/181,867  
 (32) 優先日 平成12年2月11日(2000.2.11)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 ユーランド ファーマシューティカルズ  
 リミテッド  
 アイルランド ダブリン 2 ハーコート  
 ストリート ハーコート センター プ  
 ロック 1  
 (72) 発明者 バーセル フィリップ ジェイ  
 アメリカ合衆国 オハイオ州 45373 ト  
 ロイ ノース セイヤーズ ロード 1722  
 (72) 発明者 ヴェンカテッシュ ゴビ エム  
 アメリカ合衆国 オハイオ州 45440 ベ  
 ルブルック ライムリック レーン 4310  
 (74) 代理人 弁理士 中村 稔 (外9名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 時限拍動性薬物送達システム

(57) 【要約】

時間制御又は位置制御拍動性放出様式で、体に治療薬剤を送達することが可能なカプセルのような医薬剤形が、1つ以上のビーズの集合から作られる多重コート粒子(ビーズ、ペレット、顆粒等)の多数から成る。即時放出ビーズを除くこれらのビーズの各々は、少なくとも2つのコートされた膜バリアを有する。膜バリアの1つは、腸溶性ポリマーから成り、第二膜バリアは、水不溶性ポリマー及び腸溶性ポリマーの混合物から成る。ポリマー膜バリアの組成及び厚さは、遅延時間及び各ビーズ集合からの薬物放出の持続時間を決定する。任意に、中間膜を含む有機酸は、遅延時間及び/又は薬物放出の持続時間を更に変更するのに適用される。拍動性送達は、1以上のパルスを含み、薬物動態学的及び薬力学的な考慮の両方に基づいて、生体外/生体内相関で予想される、治療薬剤の血漿濃度-時間プロファイルを提供する。

**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 薬物含有コア粒子を含む医薬剤形であつて、前記粒子が、腸溶性ポリマーの第一膜と、水不溶性ポリマー及び腸溶性ポリマーの組み合わせの第二膜とでコートされ、前記水不溶性及び前記腸溶性ポリマーが、約10:1~1:1の質量比で前記第二膜に存在し、かつ第一及び第二コーティングの全質量が、コートされた粒子の全質量に基づいて約15~80質量%であり、前記第一及び第二膜が、いずれかの順でコア粒子の上にコートされ得ることを特徴とする、医薬剤形。

【請求項2】 更に、前記第一及び第二膜の間に、有機酸含有中間膜を含む、請求項1記載の医薬剤形。

【請求項3】 選択される前記薬物が、酸性、塩基性、中性又は両性イオン又は製薬上許容される塩の形態である、請求項1記載の医薬剤形。

【請求項4】 前記薬物の水溶解度が、約0.1~1000mg/mlである、請求項1記載の医薬剤形。

【請求項5】 前記薬物物質が、鎮痛薬、抗癌薬、麻酔薬、抗糖尿病性薬、抗感染薬、抗悪性腫瘍薬、抗パーキンソン薬、抗リウマチ薬、心血管性薬、中枢神経系（CNS）興奮剤、ドーパミン受容体作動薬、胃腸薬、精神治療薬及び尿路薬から成る群から選択される、請求項1記載の医薬剤形。

【請求項6】 前記薬物物質が、硫酸アルブテロール、アモキシシリン、塩酸ビュープロピオン、カルビドパ、セファクロル、ジクロフェナクナトリウム、エリスロマイシン、フェロジピン、ロラチジン、炭酸リチウム、メチルフェニデート、酒石酸メタプロロール、ニフェジピン、オメプラゾール、塩酸ソタロール、塩酸ベラパミル及びこれらの組み合わせから成る群から選択される、請求項1記載の医薬剤形。

【請求項7】 前記コア粒子が、薬物及びポリマー結合剤でコートされたノンパレイルシュガーシードであるか、又は前記コア粒子が、造粒及び製粉によって又は押し出し成型／粒状化によって調製されて活性薬物粒子を形成する、請求項1記載の医薬剤形。

【請求項8】 前記腸溶性ポリマーが、セルロースのエステル、ポリビニル

アセテートフタレート、pH感受性メタクリルメチルメタクリレートコポリマー及びセラックから成る群から選択される、請求項1記載の医薬剤形。

【請求項9】 前記第二コーティングの前記不溶性ポリマーが、エチルセルロース、ポリビニルアセテート、エチルアクリレート及びメチルメタクリレートに基づく中性コポリマー及び第四アンモニウム基を有するアクリル及びメタクリル酸エステルのコポリマーから成る群から選択される、請求項1記載の医薬剤形。

【請求項10】 前記膜の少なくとも1つが、更に可塑剤を含む、請求項1記載の医薬剤形。

【請求項11】 前記可塑剤が、トリアセチン、クエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリ-n-ブチル、ジエチルフタレート、ひまし油、セバシン酸ジブチル、アセチル化モノグリセリド又はこれらの混合物から成る群から選択される、請求項10記載の医薬剤形。

【請求項12】 前記膜コーティングが、製薬上許容される溶媒の溶液から、又は腸溶性ポリマー、水不溶性ポリマー又はこれらの混合物の分散水溶液から塗工される、請求項1記載の医薬剤形。

【請求項13】 前記水不溶性及び腸溶性ポリマーの混合物の第二コーティングが、経口投与で3～6時間の間、前記薬物の実質的な放出を防ぐのに十分な厚さに塗工される、請求項1記載の医薬剤形。

【請求項14】 前記第一及び第二膜の間に適用される中間膜の有機酸が、フマル酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸及びマレイン酸から成る群から選択される、請求項2記載の医薬剤形。

【請求項15】 前記医薬剤形が、硬ゼラチンカプセルの形態である、請求項1記載の医薬剤形。

【請求項16】 前記カプセルが、経口投与で3～6時間の前記薬物の時間制御拍動性放出を提供する前記粒子の単一形から成る、請求項15記載の医薬剤形。

【請求項17】 前記カプセルが、特定の吸収部位で又は近くで、前記薬物の時間制御拍動性放出を提供する前記粒子の単一形から成る、請求項15記載の

医薬剤形。

【請求項18】 前記カプセルが、異なる放出性質を有する2つ以上の多重コート薬物粒子から成る、請求項15記載の医薬剤形。

【請求項19】 前記カプセルが、2つ以上の薬物の多重コート粒子を含む、請求項15記載の医薬剤形。

【請求項20】 薬物送達システムを製造する方法であって、

- a) 薬物及びポリマー結合剤含有コア粒子を調製する工程、
  - b) 前記コア粒子含有薬物を、可塑化腸溶性ポリマー膜でコートする工程、
  - c) 前記可塑化腸溶性コート薬物粒子を、水不溶性ポリマー及び腸溶性ポリマーの混合物でコートする工程であって、前記水不溶性ポリマー及び前記腸溶性ポリマーは、約10:1～1:1の質量比で存在する工程、
- を含み、前記コーティングの全質量が、前記コートされた粒子の全質量に基づいて15～80質量%であることを特徴とする、方法。

【請求項21】 薬物送達システムを製造する方法であって、

- a) フィルム形成性組成物含有薬物を含むコア粒子を調製する工程、
  - b) 前記コア粒子含有前記薬物を可塑化腸溶性ポリマー膜でコートする工程、
  - c) 前記可塑性腸溶性コート薬物粒子を、有機酸含有中間膜でコートする工程
- d) 前記中間膜を、水不溶性ポリマー及び腸溶性ポリマーの混合物を含む膜でコートする工程であって、前記水不溶性ポリマー及び前記腸溶性ポリマーが、約10:1～1:1の質量比で存在する工程、
- を含み、前記コーティングの全質量が、前記コートされた粒子の全質量に基づいて約15～80質量%であることを特徴とする、方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の背景】

経口剤形は、薬物を単位時間当たりの実質的に定常な放出速度で放出する、ゼロ次又は一次放出を提供するものとして知られる。これらの剤形は、多くの薬物の医薬剤形の投与を満足させる。しかしながら、薬物の一定の血液レベルを維持することは望ましくない場合がある。このような場合（例えば化学療法の最適化、虚血性心疾患、喘息、関節炎、硝酸塩に対する耐性の発達の回避、抗生物質及びステロイド性避妊薬のような慢性疾患の夜間又は早朝システムの減少、又は吸収ウィンドウが存在する）では、「時間制御」拍動性薬物送達システムがより有利であろう。また、「位置制御」薬物送達システム（例えば、大腸疾患の治療又は製品に基づくペプチド及び蛋白質の吸収部位としての大腸の使用）が、より効果的であるとわかる場合がある。

拍動性送達システムは、制御された遅延時間後予定した時点で又は特定の部位で、1以上の即時放出パルスを提供することができる。しかしながら、大きさの潜在的限界又は剤形に使用する材料のために、幾つかのこのような経口的に適用可能な拍動性放出システムがあるだけである。Ishinoらは、Chemical Pharm. Bull. Vol. 40(11), p3036-3041(1992)で乾燥コートタブレット形態を開示する。P. R. Magruderらの1989年7月25日に公表された米国特許第4,851,229号明細書、K. Fujiokaらの1991年4月30日に公表された第5,011,692号明細書、Maruyama及びR. Cresteseの1991年5月21日に公表された第5,017,381号明細書、F. Philipponらの1993年7月20日に公表された第5,229,135号明細書、及びJ. P.-F. Baoの1998年11月24日に公表された第5,840,329号明細書は、拍動性放出システムの調製を開示する。Y. Uedaらの1989年10月3日に公表された米国特許第4,871,549号明細書、C. M. Chenの1993年11月9日に公表された第5,260,068及び5,260,069号明細書及びC. M. Chenの1996年4月16日に公表された第5,508,040号明細書に、幾つかの他のデバイスが開示されている。C. M. Chenの1993年7月20日に公表された米国特許第5,229,135号明細書及び1996年10月22日に公表された第5,567,441号明細書は、膜を浸透性に変質する疎水性水不溶性剤薬剤又は腸溶性ポリマーを組み込んだ、遅延放出又

は水不溶性ポリマー膜でコートしたペレットから成る拍動性放出システムを開示する。A. M. Mehtaらの1998年11月17日に公表された米国特許第5, 837, 284明細書は、経口投与でメチルフェニデートの即時放出投与量を提供し、その後1以上の追加の投与量が数時間に渡って分散する剤形を開示する。このように、最大限の患者の薬物服用遵守及び最小限の副作用で、疾患を効果的に治療するパルスの間制御シリーズと同様に、単一の薬物物質又は組み合わせの同時送達を提供することを意図する、拍動性薬物送達システムの必要がある。経口投与で即時放出パルスの有無がある、経口投与後数時間単一目標パルスを提供することは、本発明の時限拍動性放出薬物送達システムの望まれる現れである。

### 【0002】

#### 【発明の概要】

本発明は、時限拍動性放出性質、即ち、経口投与で即時放出パルスの有無のある、経口投与後数時間発生する良好な時間制御された一連のパルスを有する製薬上優れた多粒子状 (multi-particulate) 剤形を製造する方法を提供する。また、本発明は、活性コア及び腸溶性ポリマーの第一膜及び水不溶性及び腸溶性ポリマーの混合物の第二膜を有する新規の多重コート粒子状剤形を提供する。膜を含む有機酸を、前に述べた第一及び第二膜層の間に提供でき、時間分離パルスを提供する。膜は、どんな順でも適用でき、腸溶性ポリマー膜は、通常、最も内側の膜として適用される。

### 【0003】

#### 【発明の詳細な内容】

本発明の新規な剤形の活性コアは、市販で入手可能なノンパレイル (non-pareil) シュガー球のような不活性な粒子からなる。芯の薬物量は、所望の薬物及び投与量に依存する。一般的に、コアは、芯の全質量に基づいて、約5～60質量%の薬物を含む。当業者は、所望の剤形を達成するための、芯にコート又は組み込む薬物の適切な量を選択することができる。水性又は製薬上許容できる溶剤を、コア粒子を調製するのに使用することができる。水溶性薬物を不活性粒子に結合するのに使用される不活性結合剤のタイプは、決定的ではないが、通常、可溶性又はアルコール可溶性結合剤が使用される。ポリビニルピロリドン (PVP)、

カルボキシアルキルセルロース、ポリエチレンオキシド、デキストランのようなポリサッカライド、コーンスターチ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロースのような結合剤を、約0.5～5質量%の濃度で水に分散することによって使用することができる。薬物物質は、溶液形態でこのコート処方に存在させるか、懸濁させることができる。コート処方の粘性によって、薬物濃度を約10～30質量%に変えられる。

#### 【0004】

1つの態様において、活性コアを、顆粒化又は押し出し成型及び球状化 (spheronization) によって調製できる。薬物物質、PVPのような結合剤、高粘性HPMCのような任意の溶解速度制御ポリマー、及び任意に他の製薬上許容できる賦形剤を、フィールダー (Fielder) 造粒機のような高せん断造粒機、又はグラット (G-latt) GPCG造粒機のような流動床造粒機と一緒にブレンドし、水又はアルコールのような造粒液体を添加／噴霧することによって、造粒して塊を形成し、乾燥させる。湿った塊を、押し出し成型機／マルメライザーを使用して、押し出し成型及び球状化して、球状粒子(ビーズ)を製造できる。これらの態様において、薬物装填量は、押し出し又は造粒コアの全質量に基づいて90質量%と同じ高さで可能であった。

粒子含有水溶性／分散性薬物にコートする膜の層の1つは、可塑化腸溶性ポリマーから成り、他の層は、水不溶性ポリマー及び可塑性水分散性／腸溶性ポリマーの混合物からなり、水不溶性ポリマーは及び水分散性ポリマーは、質量比10:1～1:1、典型的には約4:1～1:1で存在し、コーティングの全質量は、多粒子剤形の全質量に基づいて約15～80質量%、より典型的には約20～60質量%である。

#### 【0005】

中間の膜を含む酸は、もし存在するとしたら、フマル酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、リンゴ酸及びマレイン酸のような有機酸及びPVPのような結合剤から成る。結合剤の性質は、決定的ではないが、水又はアルコール可溶性ポリマーが通常使用される。この酸コーティングの質量は、コートされたビーズの全質量に基づいて約5～20質量%である。この膜の酸は、コートされたビーズから活性成

分の放出の速度の減少と同様に、遅延時間を増加させることによって、内側層の腸溶性ポリマーの溶解を遅らせる。ポリマー膜の外側層の組成及び内側中間及び外側層の個々の質量は、生体内／生体外相関に基づいて予想される、一種類の与えられた治療薬剤又は複数の薬剤における拍動性放出プロファイルを達成するように最適化される。

本発明に有用な腸溶性ポリマーの代表的な例として、セルロース及びその誘導体のエステル（セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート）、ポリビニルアセテートフタレート、pH感受性メタクリル酸-メタメタクリレートコポリマー及びセラックが挙げられる。これらのポリマーは、乾燥パウダー又は分散水溶液として使用することができる。使用可能な幾つかの市販の材料は、ロームファーマ（Rhom Pharma）で製造された商標ユードラジット（Eudragit）（L100、S100、L30D）で販売されるメタクリル酸コポリマー、イーストマンケミカル（Eastman Chemical）社のセルアセファート（Cellacefat）（セルロースアセテートフタレート）、FMC社のアクアテリック（Aquateric）（セルロースアセテートフタレート分散水溶液）及び信越K.K.のアクオート（Acoat）（コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート分散水溶液）である。

#### 【0006】

本発明の有用な水不溶性ポリマーの代表的な例には、セルロース誘導体（例えばエチルセルロース）、ポリビニルアセテート（BASFのコリコート（Kollicoat）SR30D）、エチルアクリレート及びメチルメタクリレートに基づく中性コポリマー、ユードラジットNE、RS又はRS30D、RL又はRL30D等のような第四アンモニウム基を有するアクリル及びメタクリル酸エステルのコポリマーが挙げられる。

膜を形成するのに使用される腸溶性及び水不溶性ポリマーは、通常、可塑性である。膜を可塑化するのに使用可能な可塑剤の代表的な例には、トリアセチン、クエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリ-n-ブチル、ジエチルフタレート、ひまし油、セバシン酸ジブチル、アセチル化モノグリセリド等又はこれらの混合物が挙げられる。可塑剤は、ポリマーに基づいて約3～30質量%、より典型的には約10～25質量%を含む。可塑剤のタイプ及びその内容は



、ポリマー又は複数のポリマー、コーティングシステムの性質（例えば、水性又は溶媒ベースの、溶液又は分散液ベースの、及び全固体）に依存する。

一般的に、拍動性放出膜コーティングを適用する前に粒子の表面を準備すること又は薄いヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）（オパドリークリア（Opadry Clear））フィルムを適用することによって異なる膜の層を分けることが望ましい。HPMCは典型的に使用され、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）のような他のプライマーも使用できる。

膜コーティングは、製薬工業で一般的に使用されるコーティング技術を使用してコアに適用され得るが、流動床コーティングが特に有用である。

#### 【0007】

また、本発明は、以下を含む時限拍動性放出剤形を製造する方法を提供する。

ノンパレイルシード（シュガー球）のような不活性粒子を薬物及びポリマー結合剤でコートする工程、又は造粒又は／及び押し出し成型／球状化により、粒子を含む薬物を調製して活性薬物粒子を形成する工程、

可塑化腸溶性のコート薬物粒子を形成する可塑化腸溶性コーティングで前記活性薬物粒子をコートする工程、及び

水不溶性ポリマー及び腸溶性ポリマーの混合物で前記可塑化腸溶性コート薬物粒子をコートする工程。

第二及び第三の操作は入れ替えることができ、この特色は、前記薬物粒子からの放出プロファイルの調節に、柔軟性を供給し付加する。本発明の他の付加された柔軟性は、第二と第三のコーティング操作の間の、膜を含む有機酸（例えばフマル又はコハク酸）の任意の適用であり、更に遅延時間及び薬物粒子からの放出プロファイルを調節する。

本発明による粒子含有多重コート薬物を組み込む剤形は、様々な形態をとることができる。1つの態様において、処方は、粒子の単一形を使用でき、経口投与後数時間薬物の時間制御拍動性放出を提供し、又は特定の吸収部位、例えば十二指腸／空腸又は大腸に又は近くを目標にする。別の態様において、処方は、異なる放出性質を有する2つ以上の薬物粒子を含むことができ、即ち、明瞭な異なる遅延時間を有する1つ以上の改善された放出ビーズと、時限拍動性放出薬物送達

システムを形成する即時放出ビーズの有無の放出速度との組み合わせである。また、2つ以上の薬物の多重コート粒子は、相互依存的な効力及び患者の薬剤服用遵守を得ることに結びつく。

#### 【0008】

これらの時間制御又は位置制御拍動性放出システムに組み込むのに適した治療薬剤には、酸性、塩基性、両性又は中性の有機／無機生物活性分子又はこれらの塩が挙げられる。薬物物質は、ヒトにおける証明された薬理学的活性を有する、製薬上許容される有機又は無機化学薬品から成る群から選択される。代表的な活性化合物には、鎮痛薬、抗痙攣薬、麻酔薬、抗糖尿病性薬、抗感染薬、抗悪性腫瘍薬、抗パーキンソン薬、抗リウマチ薬、心血管性薬、中枢神経系（CNS）興奮剤、ドーパミン受容体作動薬、胃腸薬、精神治療薬及び尿路薬が挙げられる。本発明に使用するのに適した特定の治療薬剤又は薬物の代表的な例には、硫酸アルブテロール、アモキシシリン、塩酸ビュープロピオン、カルビドパ、セファクロル、ジクロフェナクナトリウム、エリスロマイシン、フェロジピン、ロラチジン（loratidine）、炭酸リチウム、メチルフェニデート、酒石酸メタプロロール（metoprolol tartrate）、ニフェジピン、オメプラゾール、塩酸ソタロール、塩酸ベラパミル又は治療上適切なこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。薬物の前記リストは、網羅的なものである意図ではない。多くの他の薬物は、単独で又は他の薬物との組み合わせのどちらでも本発明に使用するのに適している。薬物の水溶解度は、約0.01～1000mg/mlで変化できる。

以下の非制限の例によって、本発明による調剤処方を説明する。

#### 【0009】

##### 【実施例】

##### 例1

ソタロールHCl（194.7 g）をポリビニルピロリドン（9.8 g ポビドン（Povidone）K-30）の水溶液にゆつくりと添加し、よく混合する。シュガー球（750g、20-25メッシュ）をベルサグラット（Versa Glatt）流動床造粒機で薬物溶液でコートする。粒子を含む薬物を乾燥し、オパドリークリア（Opadry Clear（2%質量/質量））のシールコートをそれらに塗布する。ユードラジッド（Eudragit）L30

D(480.8g)、クエン酸アセチルトリ-n-ブチル(14.4g)、微粉化タルク(28.8g)及び精製水(462.8g)の懸濁液に、スプレーすることによって、第一コーティングを活性粒子に適用する。第二又は外側コーティングを2つの分れた分散水溶液を混合することによって調製する。第一分散液を、クエン酸アセチルトリ-n-ブチル(26.7g)及びユードラジットL30D(891.5g)を精製水(995.9g)に添加することによって調製する。第二分散液を、セバシン酸ジブチル(59.5g)をアクアコート(Aquacoat)、即ちFMCの30質量%エチルセルロース分散液に添加することによって調製する。2つの分散液を連続的な攪拌で一緒にブレンド(1:1比)する。次に、化合したコーティング処方を、第一コーティングでコートした活性粒子にゆっくりとスプレーする。多重コート粒子をポリマーが癒着するまで45~70℃で硬化させる。例1の多重コート粒子の完成組成を表1に示した。

45及び55%質量/質量の外側コーティングを有する、同一の薬物内容及び内側コーティングの2ロットの完成粒子をUSP溶解装置2で37℃、0.1N HClで50rpmのパドルスピードで2時間、次にpH6.8で更に4時間、生体外溶解特性をテストした。得られた結果を表2に示す。溶解の結果は、適用した第二/外側コーティングのレベルに依存する3~4時間の遅延時間及び90分以内の殆ど完全な薬物放出の発生があることを示す。同様の結果が例1の組成及び手順を使用して塩酸メチルフェニデートで達成された。

【0010】

【表1】

表1：例1の処方

成分	第二コーティング (45%質量/質量)	第二コーティング (55%質量/質量)
<u>コア</u>		
ソタロールHCl、USP	8.80	7.20
#25メッシュシュガー球、NF	33.91	27.72
ポビドン、USP	0.43	0.36
<u>シールコーティング</u>		
オパドリークリアYS-1-7006	0.88	0.72
<u>内側コーティング</u>		
メタクリル酸コポリマー、 タイプC、NF	8.46	6.92
タルク、USP	1.69	1.39
クエン酸アセチルトリ-n-ブチル	0.85	0.69
<u>外側コーティング</u>		
メタクリル酸コポリマー	20.47	25.04
クエン酸アセチルトリ-n-ブチル	2.02	2.47
エチルセルロース分散水溶液、NF	18.14	22.16
セバシン酸ジブチル、NF	4.36	5.33
精製水、USP	微量	微量

【0011】

【表2】

表2：例1の溶解データ

時間 (時間)	第二コーティング (45%質量/質量)	第二コーティング (55%質量/質量)
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	81.2	0.2
4.33	95.0	--
5	--	70
5.67	--	92.5

## 【0012】

操作のどんな理論によっても本発明を結び付けることは望んでいないが、放出のメカニズムは、以下のように信じられる。マトリックスコーティングである第二コーティングは、エチルセルロースポリマーによって適切に保持される。0.1N塩酸での溶解テストの最初の2時間の間、薬物は、内側及び外側の両方の膜の腸溶性ポリマーが0.1N HClに不浸透性であるため、放出されない。溶解溶剤をpH6.8に代えると、腸溶性ポリマーは、外側膜から溶解し始め、孔及び溝が形成される。その放出の活性及び引き金を溶解するのにコアに入る溶解溶剤における時間がかかり、その故に追加の遅延時間が生じる。

## 【0013】

## 例2

この例は、有機溶媒の腸溶性ポリマー及びエチルセルロース溶液の使用に基づく。粒子を含む塩酸ソタロールを例1の手順に従って製造する。これらの粒子を、98部のアセトン及び2部の水から成る、腸溶性ポリマー（ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート）溶液をスプレーすることによって20%質量増加するようにコートする。第2コーティングを、98部のアセトン及び2部の水からなる溶媒に、エチルセルロース10cps及び同量のヒドロキシプロピルメチルセルロース

ースの溶液を使用して塗布する。例2の多重コート粒子の最終組成を表3に示す。完成したコート粒子は、例1に述べたように生体外溶解のテストをし、得られた結果を表4に示す。

【0014】

【表3】

表3：例2の処方

成分	第二コーティング (35%質量/質量)	第二コーティング (40%質量/質量)
<u>コア</u>		
ソタロールHCl	10.40	9.60
#25メッシュシュガー球	40.05	36.97
ポビドン	0.51	0.47
<u>シールコーティング</u>		
オパドリークリアYS-1-7006	1.04	0.96
<u>内側コーティング</u>		
HMPcフタレート、NF	10.40	9.6
ジエチルフタレート	2.60	2.4
<u>外側コーティング</u>		
HPMCフタレート	14.00	16.00
エチルセルロース 10cps、NF	15.93	18.20
ジエチルフタレート	5.07	5.80

【0015】

【表4】

表4：例2の溶解データ

時間 (時間)	第二コーティング (35%質量/質量)	第二コーティング (40%質量/質量)
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	2.74	1.6
4.33	7.1	2.1
4.67	21.5	4.1
5	45.3	10
5.33	70.5	22.9
5.67	89.7	42.8
6.0	101.9	65.1
6.33		84.8
6.67		99.3

## 【0016】

コーティングを適用した溶媒の使用によって、高いレベルの水性コーティングで達成した遅延時間と同様の遅延時間を生じたことは、表4から明らかである。例えば、35質量%の溶媒コーティングは、55質量%水性コーティングの遅延時間と同様の遅延時間を有する。

## 【0017】

## 例3

内側及び外側コーティングを交換した以外は、例1の(45%質量/質量の質量増加における等量で)第二コーティングの処方の多重コートビーズを製造する。表5に示した、得られた溶解データは、本発明が、内側及び外側コーティングを置き換える柔軟性を有することを示す。

## 【0018】

【表5】

表5：例3の溶解データ

時間 (時間)	内側コーティング (45%質量/質量)
1	0
2	0
2.5	0
3	71.3
3.5	95.1
4	101.7

【0019】

例4

薬物層状化ノンパレイルシードを、例1の手順に従ってユードラジットL30D分散液で20%質量増加になるようにコートする。フマル酸/PVP組成を、24%質量/質量の質量増加になるようにこれらのコートビーズに塗布する。塗布した外側膜は、1:1の比で腸溶性ポリマー及びエチルセルロースから成る。例4の多重コート粒子の最終組成を、表6に示す。完成したコート粒子を、例1に述べた生体外溶解のテストをし、得られた結果を表7に示す。表2及び7から、4時間のより長い遅延時間が、45%質量/質量の外側レベルで達成されることが明白である。更に、薬物は、パルスのように放出されないが、6～7時間に渡って分散される。

【0020】

【表6】

表6：例4の処方



成分	外側コーティング (30%質量/質量)	外側コーティング (45%質量/質量)
<u>コア</u>		
ソタロールHCl	8.51	6.42
シュガー球(20-25メッシュ)	32.78	26.03
ポビドン	0.42	0.33
<u>シールコーティング</u>		
オパドリークリアYS-1-7006	0.85	0.67
<u>内側コーティング</u>		
メタクリル酸コポリマー	8.18	6.43
クエン酸アセチルトリ-n-ブチル	0.82	0.64
<u>タルク</u>	1.64	1.29
<u>中間コーティング</u>		
フマル酸	15.12	11.88
ポビドン	1.68	1.32
<u>外側コーティング</u>		
メタクリル酸コポリマー	13.65	20.46
クエン酸アセチルトリ-n-ブチル	1.35	2.03
エチルセルロース分散液	12.09	18.14
セバシン酸ジブチル、NF	2.91	4.36

【0021】

【表7】

時間 (時間)	外側コーティング (30%質量/質量)	外側コーティング (45%質量/質量)
1	0	0
2	0.3	0
3	9.6	0.1
4	27.3	7.7
5	56.2	18.7
6	77.2	37.4
7	89.5	54.8
8	97.1	67.0
9		76.4
10		83.5
11		89.8
12		94.3

## 【0022】

本発明を詳細にその特定の態様に関して説明したが、前記クレームによって定義された発明の範囲からはずれることなく、多数の変更及びバリエーションが可能であることは明らかであろう。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No PCT/us 01/04012		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/50 A61K31/18		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. REIDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	
	Relevant to claim No.	
A	US 5 837 379 A (CHEN CHIH-MING ET AL) 17 November 1998 (1998-11-17) column 5, line 4-27; example 2	1-21
A	EP 0 391 518 A (KINAFORM TECHNOLOGY, INC) 10 October 1990 (1990-10-10) claims 1-3.8,10,12-14; examples I.,VI	1-21
A	US 5 900 252 A (BRUNETTI GABRIELE ET AL) 4 May 1999 (1999-05-04) claims; examples 1-3	1-21
A	US 5 536 507 A (ABRAMOWITZ ROBERT ET AL) 16 July 1996 (1996-07-16) examples	1-21
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 May 2001	Date of mailing of the international search report 19/06/2001	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5616 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 qpo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Zimmer, B	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No PCT/us 01/04012		
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 472 708 A (CHEN CHIH-MING) 5 December 1995 (1995-12-05) claim 9; examples 1,2 _____	1-21

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ation on patent family members

Internat Application No  
PCT/JP 01/04012

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5837379 A	17-11-1998	AU 6649098 A	25-08-1998
		WO 9833489 A	06-08-1998
EP 0391518 A	10-10-1990	US 5026559 A	25-06-1991
		AU 622526 B	09-04-1992
		AU 5079290 A	04-10-1990
		DE 69003568 D	04-11-1993
		DE 69003568 T	10-02-1994
		HU 74088 A, B	28-11-1996
		JP 2289512 A	29-11-1990
		MX 166703 B	28-01-1993
US 5900252 A	04-05-1999	IT 1246382 B	18-11-1994
		AT 144138 T	15-11-1996
		AU 654277 B	03-11-1994
		AU 7679891 A	11-11-1991
		CA 2035155 A	18-10-1991
		CA 2040471 A	18-10-1991
		DE 69122751 D	21-11-1996
		DE 69122751 T	13-02-1997
		DK 524989 T	18-11-1996
		WO 9116042 A	31-10-1991
		EP 0453001 A	23-10-1991
		EP 0524989 A	03-02-1993
		ES 2093097 T	16-12-1996
		GR 3021847 T	28-02-1997
		IE 911271 A	23-10-1991
		JP 4224517 A	13-08-1992
		KR 196256 B	15-06-1999
		NZ 237823 A	25-09-1992
		PT 97370 A, B	31-01-1992
		RU 2111743 C	27-05-1998
		SG 46584 A	20-02-1998
		ZA 9102792 A	30-12-1992
US 5536507 A	16-07-1996	NONE	
US 5472708 A	05-12-1995	US 5260069 A	09-11-1993
		AU 680642 B	07-08-1997
		AU 5549294 A	22-06-1994
		CA 2149152 A	09-06-1994
		EP 0670718 A	13-09-1995
		JP 8506802 T	23-07-1996
		NZ 258012 A	28-10-1996
		WO 9412160 A	09-06-1994

## フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターマコード (参考)
A 6 1 K	47/32	A 6 1 K	47/32
	47/38		47/38
	47/42		47/42
	47/44		47/44
(81)指定国	OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, S N, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, T M), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, B A, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, M Z, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
(72)発明者	ヴィシュヌパッド クリシュナ アメリカ合衆国 オハイオ州 45440 デ イトン クリア ブルック ドライヴ 1458		
Fターム(参考)	4C076 AA58 AA60 BB01 CC01 CC04 CC11 CC16 CC17 CC21 CC27 CC31 DD46 DD47 EE03 EE10 EE12 EE24 EE42 EE53 FF23 FF25 FF29 FF31 FF68 GG11 GG16		

\*.NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Background of the Invention]

the zero to which oral dosage forms emit a drug with a regular releasing speed substantially [ per / unit time ] -- it is known as what provides the next or primary emission. These dosage forms satisfy administration of the medicine dosage forms of many drugs. However, it may not be desirable to maintain the fixed blood level of a drug. in such a case (for example, optimization of a chemotherapy, ischemic heart disease, asthma, and arthritis.) Probably, in reduction of the night of chronic disease or the early morning system like evasion of development of the tolerance over a nitrate, an antibiotic, and a steroidal contraceptive or an absorption window existing, "time-control" pulsatile drug delivery system will be more advantageous. "Position control" drug delivery system (for example, use of the large intestine as an absorption part of peptide and protein based on the therapy or product of a large intestine disease) may understand that it is more effective.

When a pulsatile delivery system is planned after the controlled time delay, it can provide one or more instant discharge pulses by a specific part. However, there are only some of such pulsatile discharge systems applicable in taking orally for the material used for the potential limit or dosage forms of a size. Ishino and others indicates a dry coat tablet gestalt by Chemical Pharm. Bull. Vol. 40(11) and p3036-3041 (1992). P.R. The U.S. Pat. No. 4,851,229 specification released on July 25, 1989 of Magruder and others, K. The No. 5,011,692 specification released on April 30, 1991 of Fujioka and others, The No. 5,017,381 specification released on May 21, 1991 of Maruyama and R. Crtese, F. The No. 5,840,329 specification released on November 24, 1998 of the No. 5,229,135 specification released on July 20, 1993 of Philippon and others and J.P.-F. Bao indicates preparation of a pulsatile discharge system. Y. The U.S. Pat. No. 4,871,549 specification released on October 3, 1989 of Ueda and others, C.M. Some of other devices are indicated by the No. 5,508,040 specification released on April 16, 1996 of the 5,260,068th released on November 9, 1993 of Chen, the No. 5,260,069 specification, and C.M. Chen. C.M. The No. 5,567,441 specification released to the U.S. Pat. No. 5,229,135 specification and October 22, 1996 which were released on July 20, 1993 of Chen, The pulsatile discharge system which comprises the pellet which carried out the coat by the delay discharge or insoluble in water nature polymer membrane incorporating the hydrophobic insoluble in water nature agent drugs or enteric polymer which deteriorates a film in perviousness is indicated. A.M. The 5,837,284th specification of an

United States patent released on November 17, 1998 of Mehta and others provides the instant discharge dose of methylphenidate by internal use, and indicates the dosage forms which the dose of one or more additions distributes over several hours after that. Thus, there is the necessity for a pulsatile drug delivery system of meaning providing simultaneous delivery of a single drug substance or combination, with a patient's maximum drug administration \*\*\*\* and minimum side effects like the time-control series of the pulse which treats a disease effectively. Providing several single hour target pulse after internal use which has the existence of a discharge pulse instance by internal use is expression expected the time limit pulsatile discharge drug delivery system of this invention.

[0002]

[Summary of Invention]

This invention provides the method of manufacturing the multi-particle state (multi-particulate) dosage forms which were excellent in time limit pulsatile discharge character, i.e., internal use, on the medicine manufacture which has a good pulse of a series by which time control was carried out which has the existence of a discharge pulse instance, and which is generated after internal use for several hours. This invention provides the new multiplex coat particle state dosage forms which have the second film of the mixture of the first film of an activity core and enteric polymer, insoluble in water nature, and enteric polymer. The organic acid containing a film can be provided between the first described above and the second membrane layer, and a time separation pulse is provided. The film can apply any order and enteric polymer membrane is usually applied as innermost film.

[0003]

[The detailed contents of the invention]

The activity core of the new dosage forms of this invention consists of inertness particles like an available NOMPA rail (non-pareil) sugar ball by marketing. It depends for the amount of the drug of a core on a desired drug and dose. Generally, a core contains the drug of about five to 60 mass % based on the total mass of a core. The person skilled in the art can choose a coat or a suitable quantity of the drug to incorporate as the core for attaining desired dosage forms. A solvent permissible on aqueous or medicine manufacture can be used for preparing a core particle. Although the type of the inactive binding material used for combining a water-soluble drug with an inert particle is not decisive, fusibility or an alcoholic soluble binding material is usually used. A polyvinyl pyrrolidone (PVP), carboxy alkylcellulose, A binding material like polyethylene oxide, a polysaccharide like dextran, cornstarch, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), and hydroxypropylcellulose can be used by distributing in water by the concentration of about 0.5 to 5 mass %. A drug substance can be made to be able to exist in this coat formula with a solution gestalt, or can be made suspended. Concentration of drug is changed by about ten to 30 mass % with the viscosity of a coat formula.

[0004]

In one mode, an activity core can be prepared by granulation or extrusion molding, and balling-up (spheronization). A drug substance, a binding material like PVP, arbitrary dissolution rate control polymer like high viscosity HPMC, Arbitrarily a permissible excipient on other medicine manufacture And a high shear granulator like the Fielder (Fielder) granulator, Or by blending together with a fluid bed granulator like a glut (Glatt)GPCG granulator, and adding /



spraying water or a granulation fluid like alcohol, it corns, and a lump is formed and dried. Extruder / quince riser is used, it extrusion-molds, and the lump which became wet is spheroidized, and a spherical particle (bead) can be manufactured. In these modes, the amount of drug charge was possible in the same height as 90 mass % based on the total mass of extrusion or a granulation core. One of the layers of the film which carries out a coat to particle water content solubility / dispersibility drug. Comprise plasticization enteric polymer, and other layers consist of a mixture of insoluble in water nature polymer, and plasticity water dispersibility / enteric polymer, and insoluble in water nature polymer and water dispersibility polymer, the mass ratios 10:1-1:1 -- exist by about 4:1-1:1 typically, and the total mass of coating is based on the total mass of multi-particle dosage forms -- about 15 to 80 mass % -- it is about 20 to 60 mass % more typically.

[0005]

Supposing acid containing a middle film exists, it comprises fumaric acid, citrate, succinic acid, tartaric acid, malic acid, organic acid like maleic acid, and a binding material like PVP. Although the character of a binding material is not decisive, normal use of water or the alcoholic soluble polymer is carried out. The mass of this acid coating is about five to 20 mass % based on the total mass of the bead by which the coat was carried out. Acid of this film delays the dissolution of enteric polymer of an inner layer by making a time delay increase from the bead by which the coat was carried out like reduction of the speed of discharge of an active ingredient. Each mass of a presentation and inside middle of the outer layer of polymer membrane, and an outer layer is optimized so that the pulsatile discharge profile in one kind of the remedy agent or two or more drugs which were given expected based on /living body external phase Seki in the living body may be attained.

as the typical example of enteric polymer useful to this invention -- ester (cellulose acetate phthalate.) of cellulose and its derivative

Hydroxypropylmethylcellulose phthalate, succinic acid

hydroxypropylmethylcellulose acetate, polyvinyl acetate phthalate, a pH susceptibility methacrylic acid-meta-methacrylate copolymer, and shellac are mentioned. These polymer can be used as dry powder or distributed solution. The methacrylic acid copolymer to which the material of some usable marketing is sold by trademark Eudora JITTO (Eudragit) (L100, S100, L30D) manufactured by loam Pharma (Rhom Pharma); Cell ASEFATO (Cellacefate) (cellulose acetate phthalate) of Eastman Chemical (Eastman Chemical), They are AKUATERIKKU (Aquateric) (cellulose acetate phthalate part watering solution) of FMC, and AKUOTO (Acoat) (succinic acid hydroxypropylmethylcellulose acetate part watering solution) of Shin-etsu K K.

[0006]

For the typical example of useful insoluble in water nature polymer of this invention. A cellulosic (for example, ethyl cellulose), polyvinyl acetate (KORIKOTO(Kollicoat) SR30D of BASF), The copolymer of the acrylic which has quaternary ammonium groups, such as a neutral copolymer based on ethyl acrylate and methyl methacrylate, Eudora JITTO NE and RS or RS30D, RL, or RL30D, and methacrylic acid ester is mentioned.

Enteric and insoluble in water nature polymer which are used for forming a film are usually plasticity. These mixtures, such as a triacetin, tributyl citrate, triethyl citrate, citrate acetyltri-n-butyl, diethyl phthalate, castor oil, dibutyl sebacate, and acetylation monoglyceride, are mentioned as the typical

example of a plasticizer usable for plasticizing a film. A plasticizer contains about ten to 25 mass % in about three to 30 mass %, and a twist type target based on polymer. It depends for the type of a plasticizer, and its contents on polymer or two or more polymer, and the character (and all the solids [ For example, the solution or dispersion-liquid base of aqueosity or a solvent base, ]) of a coating system.

It is desirable that it is general and to divide the layer of a different film by applying to prepare the surface of particles, before applying pulsatile discharge film coating, or a thin hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) (OPADO leak rear (Opadry Clear)) film. HPMC is used typically and can use other primers like hydroxypropylcellulose (HPC).

Although film coating may be applied to a core in a pharmaceutical industry using the coating technique generally used, especially its fluid bed coating is useful. [0007]

This invention provides the method of manufacturing the time limit pulsatile discharge dosage forms containing the following.

By the process of carrying out the coat of an inert particle like NOMPA rail seed (sugar ball) with a drug and a polymer binder or a granulation, or/and extrusion molding / balling-up. The process of preparing the drug containing particles and forming activator thing particles, and the process of carrying out the coat of said activator thing particle by plasticization enteric coating which forms plasticization enteric coat drug particles, It reaches. Process of carrying out the coat of said plasticization enteric coat drug particle with the mixture of insoluble in water nature polymer and enteric polymer.

Being able to replace the second and third operations, this special feature supplies and adds pliability to regulation of the discharge profile from said drug particle. The added pliability of everything but this invention is arbitrary application of the organic acid (for example, fumaric or succinic acid) containing the film between the second and the third coating operation. The discharge profile from a time delay and drug particles is adjusted.

The dosage forms incorporating the particle content multiplex coat drug by this invention can take various gestalten. In one mode, the formula can use the single form of particles, and provides time-control pulsatile discharge of a drug for several after [ internal use ] hours, or is aimed at for example, a specific absorption part, the duodenum/jejunum, the large intestine, or the neighborhood. In another mode, a formula is combination with the releasing speed of the existence of a discharge bead one or more improved discharge beads which can contain two or more drug particles which have different discharge character, namely, has a clear different time delay, and the instancy which forms a time limit pulsatile discharge drug delivery system. The multiplex coat particles of two or more drugs are connected with obtaining drugs administration observance of an interdependent effect and a patient.

[0008]

Acidity, basicity, both sexes, neutral organicity / inorganic bioactive molecules, or these salts are mentioned to a remedy agent suitable for including in such time control or a position control pulsatile discharge system. A drug substance is chosen from the group which comprises the organicity or the inorganic chemical which has the proved pharmacologic activity in Homo sapiens, and which is permitted on medicine manufacture. An analgesic, antispasmodic, an anesthetic, antidiabetic medicine, an antiinfective drug, an antineoplastic drug,

antiparkinson drugs, an antirheumatic drug, heart's blood tubular medicine, a central nervous system (CNS) stimulant, dopamine receptor agonist, digestive medicine, a psychotherapeutic drug, and urinary tract medicine are mentioned to a typical active compound. For the typical example of a specific remedy agent or a drug suitable for using it for this invention. The sulfuric acid albuterol, amoxicillin, bupropion hydrochloride, carbidopa, Cefaclor, diclofenac sodium, an erythromycin, felodipine, RORACHIJIN (loratidine), lithium carbonate, methylphenidate, Although a tartaric acid meta-pro roll (metaprolol tartrate), nifedipine, omeprazole, sotalol hydrochloride, verapamil hydrochloride, or such remedially suitable combination are mentioned, it is not limited to these. Said list of drugs is not a comprehensive intention. Many of other drugs are suitable for using either of combination with independent or other drugs for this invention. The water solubility of a drug can change by ml in about 0.01-1000mg /.

The example of not restricting of the following explains the dispensing formula by this invention.

[0009]

[Example]

The example 1 sotalol HCl (194.7g) is slowly added in the solution of a polyvinyl pyrrolidone (9.8g povidone (Povidone) K-30), and it mixes well. The coat of the sugar ball (750 g, 20 - 25 meshes) is carried out with a drug solution with a bell sag rat (Versa Glatt) fluid bed granulator. The drug containing particles is dried and an OPADO leak rear (Opadry Clear (2% mass / mass)) seal coat is applied to them. The first coating is applied to activity particles by carrying out a spray to the suspension of Eudora JIDDO (Eudragit) L30D (480.8g), citrate acetyltri-n-butyl (14.4g), pulverization talc (28.8g), and purified water (462.8g). The second or outside coating is prepared by mixing two split distributed solution. The first dispersion liquid are prepared by adding citrate acetyltri-n-butyl (26.7g) and Eudora JITTO L30D (891.5g) to purified water (995.9g). The second dispersion liquid are prepared by adding dibutyl sebacate (59.5g) on the Aqua coat (Aquacoat), i.e., the 30 mass % ethyl cellulose dispersion liquid of FMC. Two dispersion liquid are blended together by continuous stirring (1:1 ratios). Next, the spray of the combined coating formula is slowly carried out to the activity particles which carried out the coat by the first coating. Multiplex coat particles are stiffened at 45-70 \*\* until polymer adheres. The completion presentation of the multiplex coat particles of Example 1 was shown in Table 1.

the completion particles of the same contents of a drug, and two lots of inside coating which have outside coating of 45, and 55% mass / mass -- 37 \*\* was tested with the USP dissolving device 2, and the dissolution property outside a living body was tested next at the paddle speed of 50 rpm by 0.1N HCl pH 6.8 for further 4 hours for 2 hours. The obtained result is shown in Table 2. It is shown that the result of the dissolution has generating of the time delay of 3 to 4 hours and the almost perfect drug release for less than 90 minutes depending on the level of the applied second/outside coating. The same result was attained by methylphenidate hydrochloride using a presentation and procedure of Example 1.

[0010]

[Table 1]

Table 1: Formula of Example 1

成分	第二コーティング (45%質量/質量)	第二コーティング (55%質量/質量)
<u>コア</u>		
ソタロールHCl、USP	8.80	7.20
#25メッシュシュガー球、NF	33.91	27.72
ポビドン、USP	0.43	0.36
<u>シールコーティング</u>		
オパドリークリアYS-1-7006	0.88	0.72
<u>内側コーティング</u>		
メタクリル酸コポリマー、 タイプC、NF	8.46	6.92
タルク、USP	1.69	1.39
クエン酸アセチルトリ-n-ブチル	0.85	0.69
<u>外側コーティング</u>		
メタクリル酸コポリマー	20.47	25.04
クエン酸アセチルトリ-n-ブチル	2.02	2.47
エチルセルロース分散水溶液、NF	18.14	22.16
セバシン酸ジブチル、NF	4.36	5.33
精製水、USP	微量	微量

[0011]

[Table 2]

Table 2: Dissolution data of Example 1

時間 (時間)	第二コーティング (45%質量/質量)	第二コーティング (55%質量/質量)
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	81.2	0.2
4.33	95.0	--
5	--	70
5.67	--	92.5

[0012]

Although it does not desire to tie up this invention by any theories of operation, the mechanism of discharge is believed as follows. The second coating that is matrix coating is appropriately held by ethyl cellulose polymer. Since enteric polymer of the film of both the inside and the outside is impermeability at 0.1N HCl, the first 2 hours of a dissolution test with 0.1N chloride and a drug are not emitted. If a dissolution solvent is replaced with pH 6.8, enteric polymer will begin to dissolve from an outer film, and a hole and a slot will be formed. The time in the dissolution solvent which goes into a core dissolving the activity and the trigger of the discharge is taken, and an additional time delay arises by the reason.

[0013]

Example 2 -- this example is based on use of enteric polymer of an organic solvent, and an ethyl cellulose solution. Sotalol hydrochloride containing particles is manufactured according to the procedure of Example 1. By carrying out the spray of the enteric polymer (hydroxypropylmethylcellulose phthalate) solution which comprises acetone of 98 copies, and the water of two copies in these particles, a coat is carried out so that the increase in mass may be carried out 20%. The 2nd coating is applied to the solvent which consists of acetone of 98 copies, and water of two copies using the solution of ethyl cellulose 10cps and tales doses of hydroxypropylmethylcellulose. The final composition of the multiplex coat particles of Example 2 is shown in Table 3. The dissolution living body outside is tested and the completed coat particles show the obtained result in Table 4, as stated to Example 1.

[0014]

[Table 3]

Table 3: Formula of Example 2

<u>成分</u>	<u>第二コーティング</u> (35%質量/質量)	<u>第二コーティング</u> (40%質量/質量)
<u>コア</u>		
ソタロールHCl	10.40	9.60
#25メッシュシュガー球	40.05	36.97
ポビドン	0.51	0.47
<u>シールコーティング</u>		
オパドリークリアYS-1-7006	1.04	0.96
<u>内側コーティング</u>		
HMPCフタレート、NF	10.40	9.6
ジエチルフタレート	2.60	2.4
<u>外側コーティング</u>		
HPMCフタレート	14.00	16.00
エチルセルロース 10cps、NF	15.93	18.20
ジエチルフタレート	5.07	5.80

[0015]

[Table 4]

Table 4: Dissolution data of Example 2

時間 (時間)	第二コーティング (35%質量/質量)	第二コーティング (40%質量/質量)
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	2.74	1.6
4.33	7.1	2.1
4.67	21.5	4.1
5	45.3	10
5.33	70.5	22.9
5.67	89.7	42.8
6.0	101.9	65.1
6.33		84.8
6.67		99.3

[0016]

It is clear from Table 4 to have produced the time delay attained by aquosity coating of the high level and the same time delay by use of the solvent which applied coating. For example, solvent coating of 35 mass % has a time delay of 55 mass % aquosity coating, and the same time delay.

[0017]

Except having exchanged the example 3 inside and outside coating, the multiplex coat bead of a formula of the second (in equivalent weight in the increase in mass of 45% mass / mass) coating of Example 1 is manufactured. It is shown that the obtained dissolution data which was shown in Table 5 has the pliability with which this invention replaces the inside and outside coating.

[0018]

[Table 5]

Table 5: Dissolution data of Example 3

時間 (時間)	内側コーティング (45%質量/質量)
1	0
2	0
2.5	0
3	71.3
3.5	95.1
4	101.7

[0019]

The coat of the example 4 drug lamination NOMPA rail seed is carried out so that it may become the increase in mass 20% with Eudora JITTO L30D dispersion liquid according to the procedure of Example 1. Fumaric acid / PVP presentation is applied to these coat beads so that it may become the increase in mass of 24% mass / mass. The applied outer film comprises enteric polymer and ethyl cellulose by the ratio of 1:1. The final composition of the multiplex coat particles of Example 4 is shown in Table 6. The result obtained by testing the dissolution living body outside which stated the completed coat particles to Example 1 is shown in Table 7. It is clear that the longer time delay of 4 hours is attained on the outside level of 45% mass / mass from Tables 2 and 7. A drug is distributed over 6 to 7 hours, although not emitted like a pulse.

[0020]

[Table 6]

Table 6: Formula of Example 4



成分	外側コーティング	外側コーティング
	(30%質量/質量)	(45%質量/質量)
<u>コア</u>		
ソタロールHCl	8.51	6.42
シュガー球(20-25メッシュ)	32.78	26.03
ポビドン	0.42	0.33
<u>シールコーティング</u>		
オパドリークリアYS-1-7006	0.85	0.67
<u>内側コーティング</u>		
メタクリル酸コポリマー	8.18	6.43
クエン酸アセチルトリ-n-ブチル	0.82	0.64
タルク	1.64	1.29
<u>中間コーティング</u>		
フマル酸	15.12	11.88
ポビドン	1.68	1.32
<u>外側コーティング</u>		
メタクリル酸コポリマー	13.65	20.46
クエン酸アセチルトリ-n-ブチル	1.35	2.03
エチルセルロース分散液	12.09	18.14
セバシン酸ジブチル、NF	2.91	4.36

[0021]

[Table 7]

時間 (時間)	外側コーティング (30%質量/質量)	外側コーティング (45%質量/質量)
1	0	0
2	0.3	0
3	9.6	0.1
4	27.3	7.7
5	56.2	18.7
6	77.2	37.4
7	89.5	54.8
8	97.1	67.0
9		76.4
10		83.5
11		89.8
12		94.3

[0022]

Although this invention was explained about the specific mode in detail, probably, it will be clear from the scope of the invention defined by said claim for many change and variations to be possible, without shifting.

---

[Translation done.]